

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003742

International filing date: 04 March 2005 (04.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-061472  
Filing date: 04 March 2004 (04.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 4 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 6 1 4 7 2

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 0 6 1 4 7 2

出 願 人  
Applicant(s): エーザイ株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



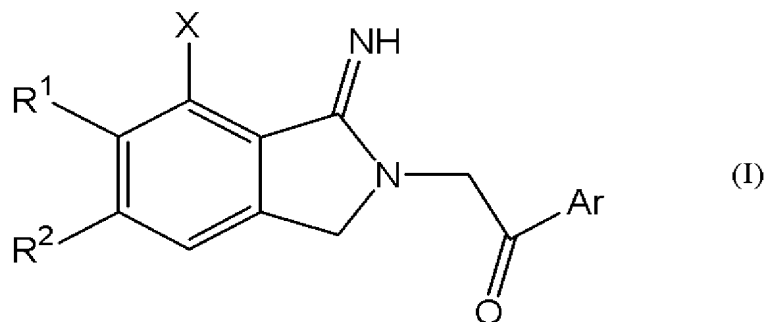
【書類名】 特許願  
【整理番号】 04EPD0301  
【提出日】 平成16年 3月 4日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 岐阜県羽島郡川島町竹早町 1 番地 エーザイ株式会社 川島工園  
                                内  
    【氏名】 鈴木 康之  
【発明者】  
    【住所又は居所】 岐阜県羽島郡川島町竹早町 1 番地 エーザイ株式会社 川島工園  
                                内  
    【氏名】 藤岡 賢  
【特許出願人】  
    【識別番号】 0000000217  
    【氏名又は名称】 エーザイ株式会社  
    【代表者】 内藤 晴夫  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 004983  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 特許請求の範囲 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

下記一般式（I）にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩、及びアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩又は過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩から選択される少なくとも１種の電解質を含有することを特徴とする組成物。

【化 1】



（式中  $R^1$ 、 $R^2$  はそれぞれ同一あるいは相異なって水素原子、メトキシ基、エトキシ基を、 $X$  は水素原子あるいはハロゲン原子を、 $Ar$  はそれぞれ同一又は相異なって、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、*tert*-ブチル基又はモルホリニル基から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基をそれぞれ示す。）

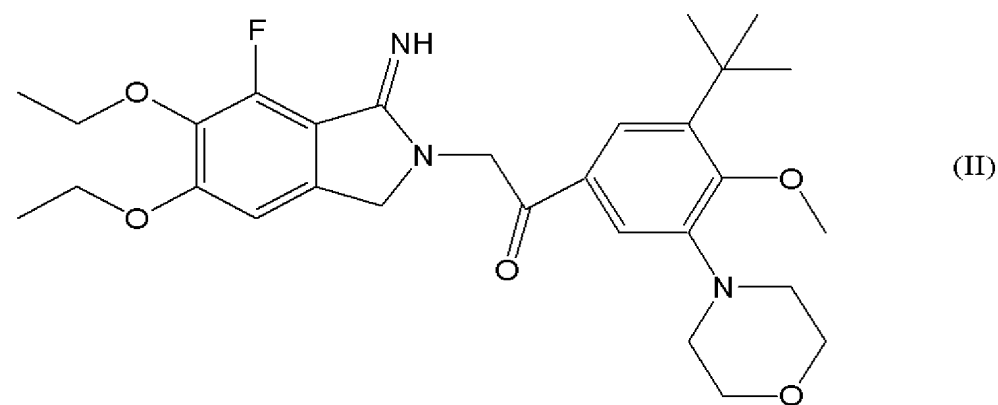
【請求項 2】

$R^1$  及び  $R^2$  がエトキシ基、 $X$  がフッ素原子であることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

下記化学式（II）にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩、及びアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩又は過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩から選択される少なくとも１種の電解質を含有することを特徴とする組成物。

【化 2】



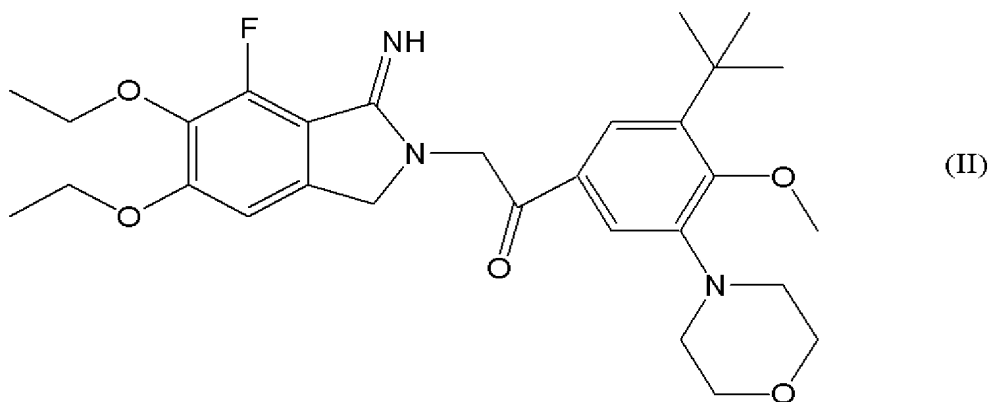
【請求項 4】

ベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩 1 重量部に対する電解質の量が 0.5 重量部乃至 30 重量部であることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

下記化学式（II）にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩が下記化学式（II）にて表されるベンズアミジン誘導体の臭化水素酸塩であることを特徴とする請求項 3 記載の組成物。

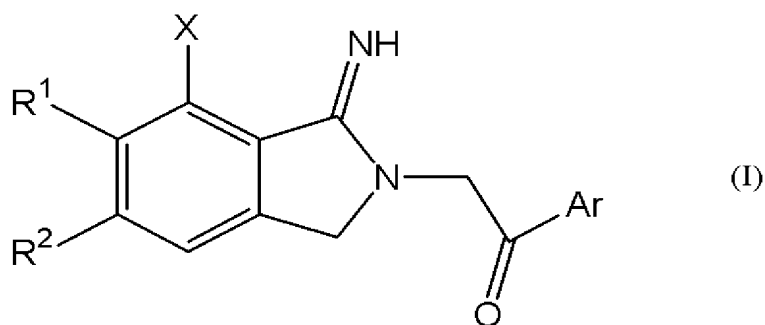
【化 3】



【請求項 6】

化学式（I）で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩又は過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩から選択される少なくとも 1 種の電解質を添加することを特徴とするベンズアミジン誘導体の安定化方法。

【化 4】

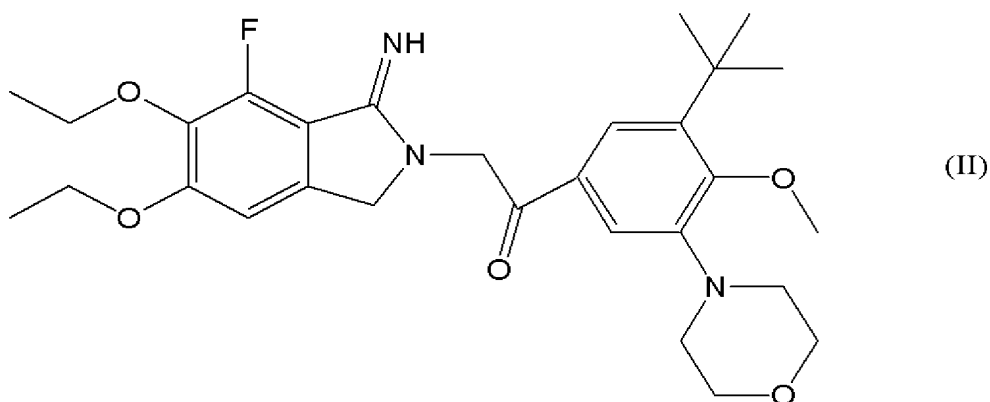


（式中  $R^1$ 、 $R^2$  はそれぞれ同一あるいは相異なって水素原子、メトキシ基、エトキシ基を、 $X$  は水素原子あるいはハロゲン原子を、 $Ar$  はそれぞれ同一又は相異なって、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、 $t$ -ブチル基又はモルホリニル基から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基をそれぞれ示す。）

【請求項 7】

化学式（II）で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩又は過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩から選択される少なくとも 1 種の電解質を添加することを特徴とするベンズアミジン誘導体の安定化方法。

【化 5】



【請求項 8】

ベンズアミジン誘導体 1 重量部に対する電解質の量が 0.5 重量部乃至 30 重量部であることを特徴とする請求項 6 又は請求項 7 に記載の方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンズアミジン誘導体含有組成物及びベンズアミジン誘導体の安定化方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンズアミジン誘導体含有組成物及びベンズアミジン誘導体の安定化方法に関する。

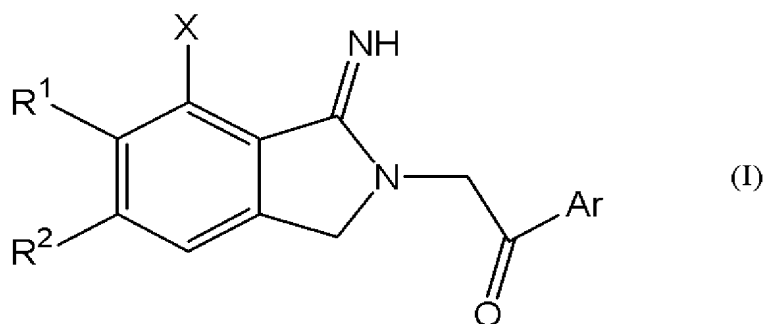
【背景技術】

【0002】

下記一般式（I）で表されるベンズアミジン誘導体は、国際公開W002/085855号公報に開示されている化合物であり、トロンビン受容体に拮抗作用を有しており、血栓症、血管再狭窄、脳梗塞、心疾患、播種性血管内血液凝固症候群、高血圧、炎症性疾患、リウマチ、喘息、糸球体腎炎、骨粗鬆症、神経疾患、悪性腫瘍等のトロンビンが関与する疾病の治療や予防において優れた効果を発揮するものとして期待されている化合物である。

【0003】

【化1】



【0004】

【特許文献1】 国際公開W002/085855号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

一般式（I）で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩は、単独では安定性の高い化合物であるものの、固体状態では加湿・加温条件下における製剤添加物との共存により、液体状態ではpHの高い状態において図1に示すような反応により分解が生じてしまうことがある。例えば、150mgの錠剤中にベンズアミジン誘導体を50mg程度以上含有するような高含量の製剤の場合には、この分解反応は起こりにくく、さほど大きな問題とはならないが、150mgの錠剤中に50mg未満の低含量の製剤の場合には分解が生じることがある、このため、安定性を向上させるために防湿包装を施したり、必要に応じて安定化剤を添加することによって、ベンズアミジン誘導体の安定性を向上させる必要があるが、防湿包装を施した場合には製造コストの上昇の恐れがある。

【課題を解決するための手段】

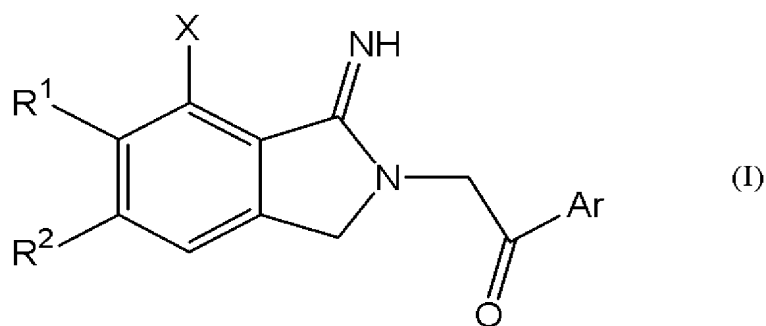
【0006】

そこで、本願発明の発明者らはかかる課題を解決するべく、鋭意検討した結果、意外にも、化学式（I）で表されるベンズアミジン誘導体に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩又は過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩から選択される少なくとも1種の電解質を添加することによって、ベンズアミジン誘導体を安定化させることができるということを発見し、本発明を完成させた。本発明の目的は、加湿・加温条件下においても分解しない、ベンズアミジン誘導体を含有する組成物及びベンズアミジン誘導体の安定化方法を提供することにある。即ち、本願発明の組成物は、（1）下記一般式（I）にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩、

及びアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩又は過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩から選択される少なくとも１種の電解質を含有することを特徴とする組成物、

【０００７】

【化２】

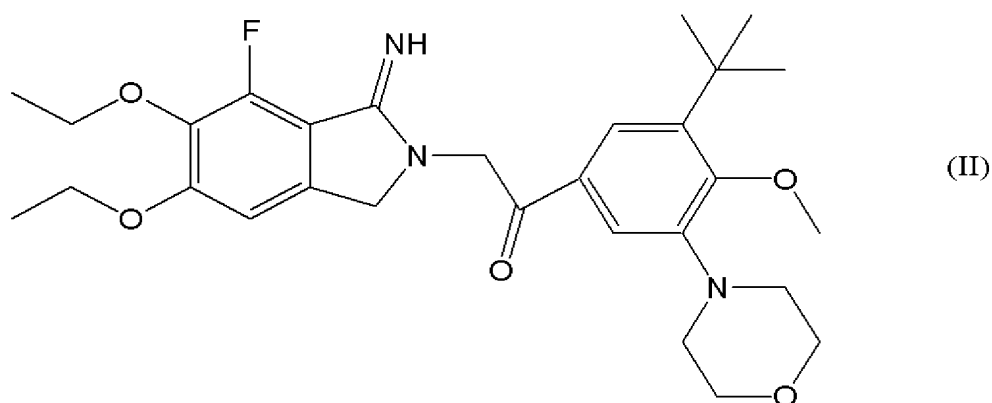


（式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ同一あるいは相異なって水素原子、メトキシ基、エトキシ基を、Xは水素原子あるいはハロゲン原子を、Arはそれぞれ同一又は相異なって、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、*t*-ブチル基又はモルホリニル基から選ばれる１又は２以上で置換されていてもよいフェニル基をそれぞれ示す。）

（２）R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がエトキシ基、Xがフッ素原子であることを特徴とする（１）の組成物、（３）化学式（II）にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩、及びアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物又はアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の過塩素酸塩から選択される少なくとも１種の電解質を含有することを特徴とする組成物、

【０００８】

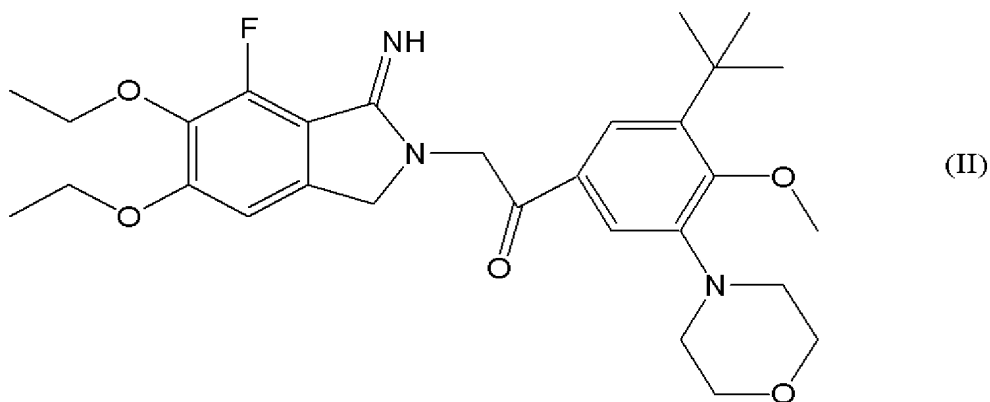
【化３】



（４）ベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩１重量部に対する電解質の量が０．５重量部乃至３０重量部であることを特徴とする（１）乃至（３）のいずれかに記載の組成物、及び（５）下記化学式（II）にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩が下記化学式（II）にて表されるベンズアミジン誘導体の臭化水素酸塩であることを特徴とする（３）の組成物である。

【０００９】

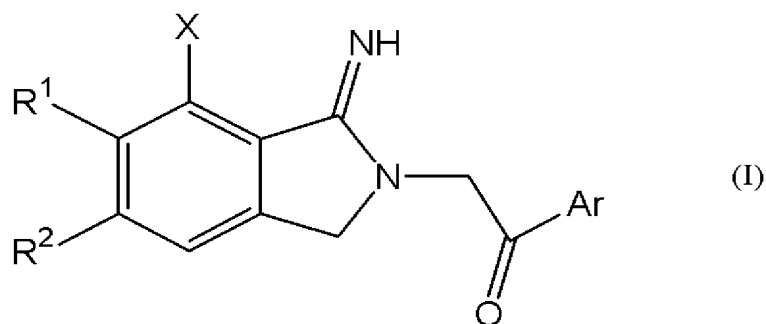
【化4】



である。また、本願発明のベンズアミジン誘導体の安定化方法は、(1)化学式(I)で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩又はアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の過塩素酸塩から選択される少なくとも1種の電解質を添加することを特徴とするベンズアミジン誘導体の安定化方法、

【0010】

【化5】

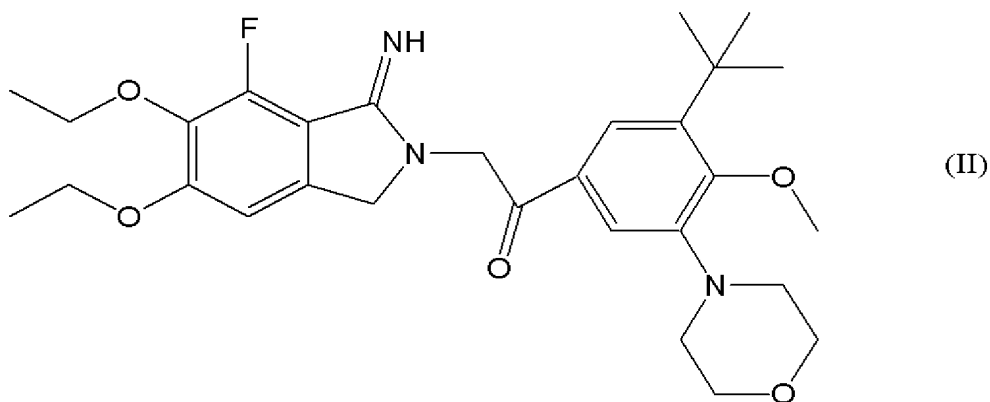


(式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ同一あるいは相異なって水素原子、メトキシ基、エトキシ基を、Xは水素原子あるいはハロゲン原子を、Arはそれぞれ同一又は相異なって、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、t-ブチル基又はモルホリニル基から選ばれる1又は2以上で置換されていてもよいフェニル基をそれぞれ示す。)

、及び(2)化学式(II)で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物又はアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の過塩素酸塩から選択される少なくとも1種の電解質を添加することを特徴とするベンズアミジン誘導体の安定化方法、

【0011】

【化 6】



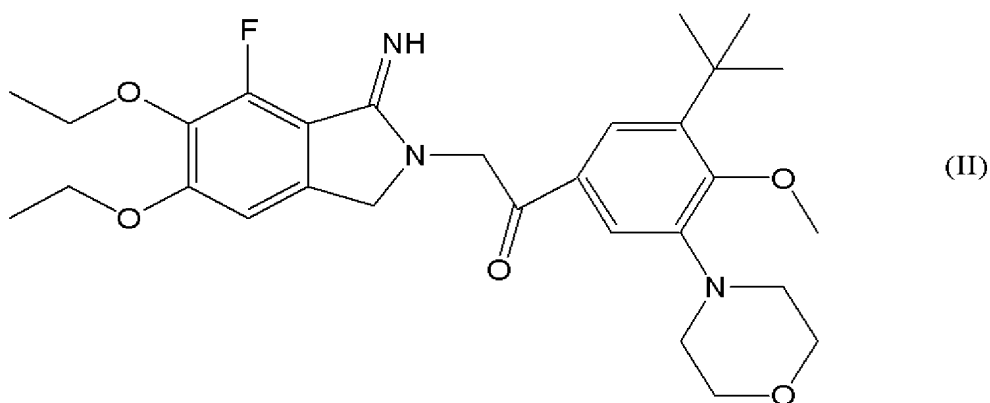
及び（３）ベンズアミジン誘導体１重量部に対する電解質の量が０．５重量部乃至３０重量部であることを特徴とする（１）又は（３）に記載の方法である。

【００１２】

本願発明のベンズアミジン誘導体は、例えば国際公開W002/085855号公報に記載された方法によって合成することができる。化学式（Ｉ）にて表されるベンズアミジン化合物としては、下記化学式（ＩＩ）で表される１－（３－tert－ブチル ４－メトキシ－５－モルフォリノフェニル）－２－（５，６－ジエトキシ－７－フルオロ－１－イミノ－１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル）－エタノンを用いるのが好ましく、特に、その臭化水素酸塩を用いるのが好ましい（以下、化学式（ＩＩ）で表される化合物の臭化水素酸塩単に「化合物Ａ」と記す。）。

【００１３】

【化 7】



【００１４】

本願発明において使用されるベンズアミジンの一回投与量は、特に限定されず、剤形、疾患、症状、年齢、体重、性別等によって適宜調節することができるが、通常は０．１ｍｇ～５００ｍｇ程度がよく、好ましくは０．５ｍｇ～２００ｍｇ、より好ましくは１ｍｇ～１００ｍｇ程度がよい。

【００１５】

本願発明において使用されるベンズアミジン誘導体は、フリー体であっても、その薬理学上許容される塩であってもよい。ここで、本発明に係る「薬理学上許容される塩」とは本発明に係る化合物と塩を形成したものであり、かつ薬理的に許容されるものであれば限定されないが、好適な例としては、ハロゲン化水素酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）、有機カルボン酸塩（例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えば、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩

等）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等が挙げられるが、このうちでも臭化水素塩を用いるのが最も好ましい。

【 0 0 1 6 】

本願発明において用いる電解質は、ハロゲン化物イオン又は過塩素酸イオンを含む塩であれば任意に用いることができ、例えばアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物塩又は過塩素酸のアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩を用いるのが好ましく、より具体的にはNaCl、KCl、MgCl<sub>2</sub>、CaCl<sub>2</sub>、KBr、KIを用いるのが好ましい。

【 0 0 1 7 】

本願発明において使用する電解質の量は、特に限定されず、ベンズアミジン誘導体の種類及び量、製剤の剤形、電解質の種類等によって適宜調節することができる。通常はベンズアミジン誘導体1重量部に対して、0.5～30重量部程度がよく、好ましくは1～20重量部程度、更に好ましくは1.5～7.5重量部程度がよい。

【 0 0 1 8 】

本願発明のベンズアミジン誘導体含有組成物を製剤化する際の剤形は、特に限定されることなく任意の剤形とすることができ、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤等とすることができる。また、製剤化するには、通常の製剤化工程において使用される賦形剤、結合剤、コーティング剤、着色剤、香料等の添加剤を含んでいてもよい。

【 0 0 1 9 】

（錠剤安定性試験）  
本願発明のベンズアミジン誘導体含有組成物の製剤安定性試験を行った。本錠剤安定性試験は、実施例1及び実施例2で得られた錠剤を60度C、相対湿度75%（60度C／75%R.H.）にて1週間保存した後における分解物（degradant）の量をHPLCで分析し、冷所保存した対照群と比較することによって行った。化合物Aを1mg含有する錠剤の試験結果を表1に、10mg含有する錠剤の試験結果を表2にそれぞれ示す。

【 0 0 2 0 】

【表1】

1mgT storage for 1W	Without NaCl		With NaCl	
	Water content (%)	Degradant (%)	Water content (%)	Degradant (%)
冷所保存	0.43	0.16	0.84	0.13
60°C/75%R.H.	1.27	11.34	5.19	2.85

【 0 0 2 1 】

【表2】

10mgT storage for 1W	Without NaCl		With NaCl	
	Water content (%)	Degradant (%)	Water content (%)	Degradant (%)
冷所保存	0.10	0.09	0.77	0.08
60°C/75%R.H.	0.89	1.30	6.46	0.73

【 0 0 2 2 】

表1及び表2より明らかなように、加温・加湿条件下において、本願発明のベンズアミジン誘導体含有組成物は、NaClを添加しない場合に比べて不純物量の増加が抑えられ

ていた。この不純物量の増加を抑える効果は、化合物Aを1mg含有する製剤の方が10mg含有する製剤よりも大きかった。

#### 【0023】

（顆粒剤安定性試験）

次に、以下に本願発明のベンズアミジン誘導体含有組成物の顆粒剤安定性試験結果を示す。本試験では、実施例3-7で得られた顆粒剤を60度C、相対湿度75%にて1週間保存した後における分解物の量、及び顆粒の水分値（LOD：Loss on drying）を対照群と比較した。結果を図2に示す。

#### 【0024】

図2より明らかなように、本願発明のベンズアミジン誘導体含有組成物の顆粒剤は、いずれも電解質を添加しないreferenceに比べるとLODが大きいにもかかわらず分解物の量は低くなっており、塩の添加による安定化効果が認められた。

#### 【発明の効果】

#### 【0025】

本願発明のベンズアミジン誘導体含有組成物、及びベンズアミジン含有組成物の安定化方法は、以下のような効果を有する。

加湿条件下における分解反応を起こりにくくするため、安定性に優れたベンズアミジン誘導体製剤化が可能となり、また、防湿包装が不要となるため、製造コストを低減することができる。

#### 【実施例】

#### 【0026】

以下に、本願発明に係るベンズアミジン誘導体含有組成物の実施例を示すが、特許請求の範囲がこれらに限定されるものではない。

（実施例1）

以下の手順に従い、化合物Aを含有する錠剤を作製した。

化合物A 1g、乳糖（DMV Japan社製）117g、低置換度ハイドロキシプロピルセルロース（信越化学製）7.5g、ハイドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学製）4.5gを1リットルミキサーに入れ、攪拌混合した。

続いて攪拌しながら、NaCl（和光純薬製）4.5gを溶解させた精製水を適量加え、造粒した。

乾燥機にて造粒顆粒を60度Cで5時間乾燥した。

これに結晶セルロース（旭化成製）15g、ステアリン酸マグネシウム（Mallinckrodt社製）0.75gを加え、ビニル袋内で混合した。

本粉体を単発式打錠機にて打錠し、1錠（150mg）中に化合物Aを1mg含有する錠剤径6.5mmの錠剤を得た。

（実施例2）

実施例1とほぼ同様の手順により、1錠（150mg）中に化合物Aを10mg含有する錠剤を得た。

（実施例3）

化合物A 0.25g、乳糖（DMV Japan社製）27g、低置換度ハイドロキシプロピルセルロース（信越化学製）1.5g、HPMC（信越化学製）0.9gをミキサー（錠剤粉碎機）に入れ、攪拌混合した。

製した粉体を940mgとNaCl（和光純薬製）を64mg量り乳鉢を用いて混合し、さらに精製水を適量加えて造粒した。

乾燥機にて造粒顆粒を60度Cで5時間乾燥し、化合物A及びNaClを含有する顆粒剤を得た。

（実施例4-7）

電解質としてNaClに代えて各々KCl、KBr、KI、NaClO<sub>4</sub>を用い、実施例3と同様の手順により化合物Aを含有する顆粒剤を得た。

#### 【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 7 】

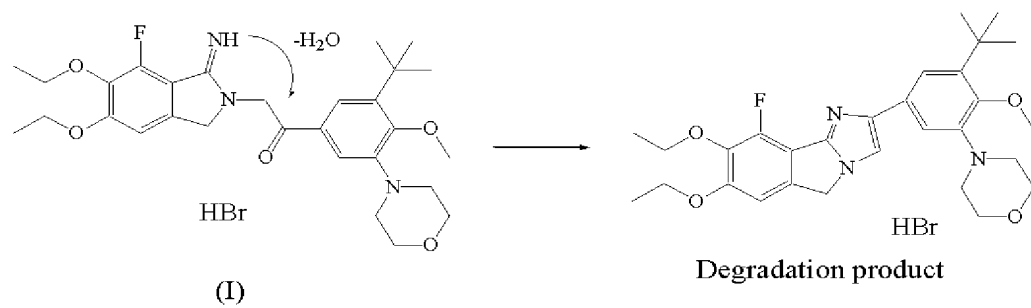
【図 1】 ペンズアミジン誘導体の分解を表す図である。

【図 2】 各種の電解質を添加した際における分解物の量及び L O D 値を表す図である

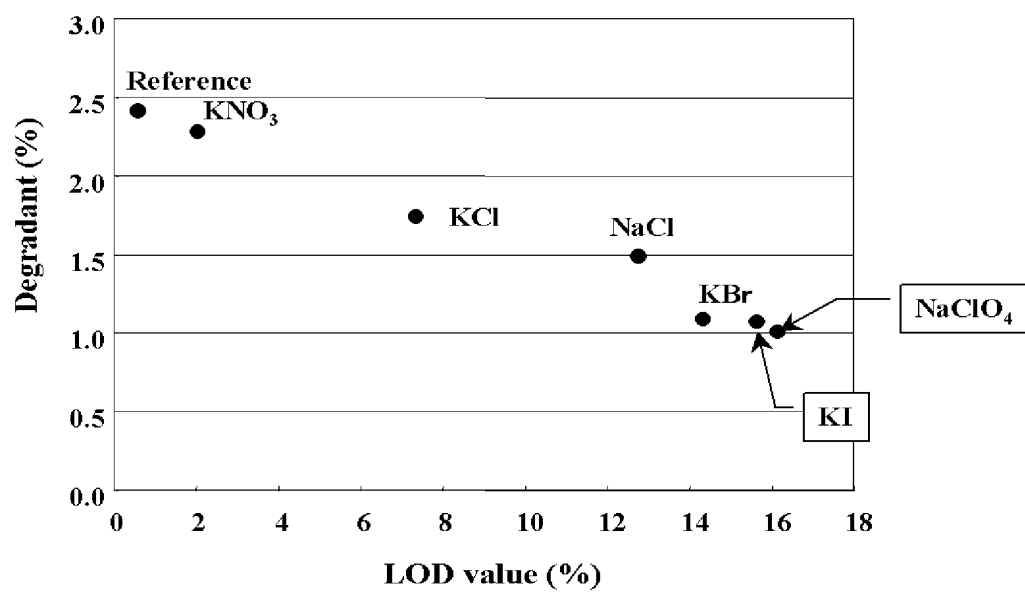
。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 加湿条件下においても分解しない、ベンズアミジン誘導体を含有する組成物及びベンズアミジン誘導体の安定化方法を提供する。

【解決手段】 一般式（I）にて表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩に、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン又はアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の過塩素酸塩から選択される少なくとも1種の電解質を添加することにより、ベンズアミジン誘導体の分解反応を抑える。

【選択図】 なし

## 出願人履歴

0 0 0 0 0 0 2 1 7

19900829

新規登録

5 0 0 1 7 4 4 6 5

東京都文京区小石川4丁目6番10号

エーザイ株式会社